



REC'D 10 SEP 2003

WIPO

PCT

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung  
einer Patentanmeldung**

**Aktenzeichen:** 102 36 630.6

**Anmeldetag:** 9. August 2002

**Anmelder/Inhaber:** Siemens Aktiengesellschaft, München/DE

**Bezeichnung:** Verfahren sowie Computerprogramm mit Programmcode-Mitteln und Computerprogramm-Produkt zur Analyse einer Wirksamkeit eines pharmazeutischen Präparats

**IPC:** A 61 B, G 01 R

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 28. August 2003  
Deutsches Patent- und Markenamt  
Der Präsident  
Im Auftrag

**PRIORITY  
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Stremme

**BEST AVAILABLE COPY**

09.08.2002

**Beschreibung**

**Verfahren sowie Computerprogramm mit Programmcode-Mitteln und  
Computerprogramm-Produkt zur Analyse einer Wirksamkeit eines  
5 pharmazeutischen Präparats**

Die Erfindung betrifft eine Analyse einer Wirksamkeit eines  
pharmazeutischen Präparats bzw. medizinischen Präparats.

10 Aus [7] ist eine Analyse einer Wirksamkeit eines neuen medi-  
zinischen Präparats bzw. neuen Medikaments im Rahmen eines  
Zulassungsverfahrens bekannt.

15 Während eines solchen Zulassungsverfahrens durchläuft das  
neue zuzulassende Medikament verschiedene (Test-)Phasen, Pha-  
se 1 bis Phase 3, innerhalb derer die Wirksamkeit des neuen  
zuzulassenden Medikaments bei einer Bekämpfung einer bestimm-  
ten Krankheit nachzuweisen ist. Auch werden in einem solchen  
20 Zulassungsverfahren Nebenwirkungen des neuen zuzulassenden  
Medikaments wie auch die Wirksamkeit des neuen zuzulassenden  
Medikaments im Vergleich zu anderen entsprechend wirksamen  
Medikamenten geprüft.

Die Wirksamkeitsprüfungen erfolgen meist durch Studien an  
Probanden, denen das neue zuzulassende Medikament verabreicht  
wird. Anhand von Ergebnissen aus Befragungen, psychologischen  
Tests und Verhaltensstudien, welche mit den Probanden durch-  
geführt werden, wird die Wirksamkeit des neuen Medikaments  
bewertet.

30 Nachteilig bei dieser Art von Wirksamkeitsprüfungen ist, dass  
sie nur eine qualitative Bewertung der Wirksamkeit des neuen  
Medikaments liefern bzw. zulassen, die darüber hinaus stark  
subjektiv geprägt ist.

Aus [6] ist eine Analyse von neuronalen Aktivitäten in neuronalen Arealen, in diesem Fall von Neuronen- bzw. Nervenstrukturen in Gehirnarealen eines Patienten, bekannt.

5    Kenntnisse über eine Funktionsweise eines neuronalen Areals sowie über ein Zusammenwirken von neuronalen Arealen sind grundlegend für eine funktionelle Kernspintomographie bzw. fMRI-Technologie [3], welche eine Weiterentwicklung der bekannten Magnetresonanztomographie ist.

10

Die bisher bekannte Magnetresonanztomographie (auch Kernspintomographie, kurz: MR) ist ein bildgebendes Verfahren, welches Schnittbilder vom menschlichen Körper ohne Einsatz belastender Röntgenstrahlen erzeugt.

15

Statt dessen macht sich die MR das Verhalten des Körpergewebes in einem starken Magnetfeld zu nutze. Krankhafte Veränderungen des Körpergewebes, beispielsweise im Gehirn oder Rückenmark, können damit erkannt werden.

20

Funktionelle Störungen im Körpergewebe, insbesondere im Gehirn eines Patienten, können allerdings mit der herkömmlichen Magnetresonanztomographie nicht erkannt werden.

25    Zur Lösung dieses Problems könnte die funktionelle Kernspintomographie bzw. fMRI-Technologie, eine Weiterentwicklung der MR, beitragen.

Mittels der fMRI-Technik kann indirekt die neuronale Aktivität in Arealen des Gehirns eines Patienten gemessen werden. Gemessen wird dabei das sogenannte BOLD-Signal (Blood Oxygenation Level Dependent) in einzelnen Arealen des Gehirns, welches im Zusammenhang mit der neuronalen Aktivität in den jeweiligen Arealen steht.

35

Zwischen den neuronalen Aktivitäten in den Arealen bestehen Abhängigkeiten, welche unter anderem strukturell bedingt

sind, d.h. welche sich unter anderem aus Strukturen im Gehirn, d.h. aus neuronalen Verknüpfungen von Nervenzellen bzw. Nervenstrukturen, ergeben.

- 5 Das Ergebnis der fMRI-Messungen zeigt den Verlauf der Aktivität einzelner neuronaler Areale über einen gewissen Zeitraum, beispielsweise während kognitiver Abläufe als Resultat bestimmter Wahrnehmungsprozesse oder motorischer Aufgaben.
- 10 Funktionelle Störungen, in diesem Fall im Gehirn, sind somit implizit in den gemessenen fMRI-Signalen enthalten.  
  
Bisher bekannte Verfahren zur Analyse der fMRI-Messungen ermöglichen eine Erkennung von funktionellen Zusammenhängen
- 15 zwischen verschiedenen Gehirnarealen bei bestimmten, vorgegebenen Aufgaben, wie genannte Wahrnehmungsprozesse oder motorische Aufgaben, was als funktionale Konnektivität bezeichnet wird.
- 20 Ein solches bekanntes Analyseverfahren zur Erkennung der funktionalen Konnektivität, ein sogenanntes „Structural Equation Modeling“ (SEM), ist beispielsweise aus [6] bekannt. Ein Weiteres solches SEM wird nachfolgend beschrieben.  
  
Aufgabe dieses nachfolgend beschriebenen Analyseverfahrens ist oben beschriebene Erkennung funktioneller Zusammenhänge zwischen verschiedenen Gehirnarealen bei bestimmten Wahrnehmungsprozesse oder motorische Aufgaben, kurz die Ableitung funktioneller Neuronenstrukturen zu speziellen Tests.
- 30 Diesem bekannten Analyseverfahren liegt ein vordefiniertes Modell eines Gehirns, d.h. eine vordefinierte Gehirnarchitektur, zugrunde.
- 35 Diese aus einem Vorwissen, a priori vorgegebene Gehirnarchitektur definiert allgemeine funktionelle und/oder räumliche

Abhängigkeiten zwischen bestimmten Gehirnnarealen in Form einer sogenannten Kopplungsmatrix  $S$ .

Die Kopplungsmatrix  $S$  weist eine entsprechend der vorgegebenen Gehirnnarchitektur festgelegte (Spalten/Zeilen-) Form bzw. Struktur auf und ist dementsprechend an bestimmten (Matrix-) Stellen mit sogenannten Kopplungsstärken  $S_i$  besetzt.

Diese Kopplungsstärken  $S_i$  beschreiben funktionelle Abhängigkeiten jeweils zwischen zwei Gehirnnarealen bzw. den dort gemessenen und die dortigen neuronalen Aktivitäten repräsentierenden BOLD-Signalen.

Bei diesem bekannten Analyseverfahren werden nun die (veränderbaren) Kopplungsstärken  $S_i$  so bestimmt, dass statistische Kenngrößen, welche durch dieses Analyseverfahren aus den fMRI-Messungen ermittelt werden, am besten erklärt werden können. Anders ausgedrückt soll durch die gesuchten Kopplungsstärken  $S_i$  eine Wahrscheinlichkeit für ein Auftreten der gemessenen Daten, d.h. der fMRI-Messung bzw. der BOLD-Signale, maximiert werden.

Bei diesem Analyseverfahren stellt ein Datenpunkt  $s=s_t$  eine Gesamtheit aller BOLD-Signale  $s_1, \dots, s_N$  der einzelnen  $n$  Areale zu einem Zeitpunkt  $t$  oder über ein Zeitintervall  $t$  gemittelt dar ( $t=[1;T]$ ).

Die fMRI-Messung umfasst eine Vielzahl solcher Datenpunkte für gegebenenfalls unterschiedliche Wahrnehmungsprozesse und/oder motorische Aufgaben, für welche die entsprechenden BOLD-Signale gemessen wurden, charakterisieren.

Bei dem bekannten Analyseverfahren werden nun nicht die einzelnen Datenpunkte  $s_1, s_2, \dots, s_T$  direkt, sondern statistische Kenngrößen, welche sich aus diesen ergeben, ausgewertet.

Für eine statistische Verteilung der Datenpunkte  $s_1, s_2, \dots, s_T$  wird angenommen, dass sie durch eine multivariante Normalverteilung, d.h. einer statistischen Verteilung erster Ordnung, mit einem Mittelwert  $\mu$  und einer Kovarianz  $\Sigma$  vollständig beschrieben ist:

$$P(s | \mu, \Sigma) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}^N \cdot |\Sigma|} \cdot e^{-\frac{1}{2}(s-\mu)\Sigma^{-1}(s-\mu)} \quad (1)$$

Für genügend lange Messreihen kann das Auftreten der einzelnen Datenpunkte  $s_i$  von  $s_1, s_2, \dots, s_T$  als statistisch unabhängig betrachtet werden.

Die Wahrscheinlichkeit  $P = P(s_1, \dots, s_T | \mu, \Sigma)$  für ein Auftreten aller gemessenen Datenpunkte  $s_1, \dots, s_T$  kann demnach geschrieben werden als:

$$\begin{aligned} P(s_1, \dots, s_T | \mu, \Sigma) &= \prod_{t=1}^T P(s_t | \mu, \Sigma) = \\ &= \frac{1}{\sqrt{2\pi}^{NT} \cdot |\Sigma|^T} \cdot e^{-\frac{1}{2} \sum_{t=1}^T (s_t - \mu)\Sigma^{-1}(s_t - \mu)} \end{aligned} \quad (2)$$

Dabei hängen die unbekannten Größen, der Mittelwert  $\mu$  und die Kovarianz  $\Sigma$ , ausschließlich von einem (Gehirn-)Modell ab, welches die Messdaten beschreibt.

Das Modell nimmt einen linearen statistischen Zusammenhang zwischen den einzelnen BOLD-Signalen an:

$$s_i = \sum_{j=1}^N S_{ij} s_j + \varepsilon_i \quad \text{für } i = 1, \dots, N$$

bzw.

$$s = Ss + \varepsilon \quad (3)$$

wobei  $\varepsilon$  den äußeren Einfluss auf die individuellen BOLD-Signale beschreibt, wie ein sensorischer Input von Sinneszellen auf die untersuchten Areale des Gehirns.

- 5 Die Einflussgrößen  $\varepsilon_i$  und  $\varepsilon_j$  auf verschiedene untersuchte Areale  $i$  und  $j$  können dabei durchaus korreliert sein.

Die festzulegenden Modellparameter sind demnach die Kopplungsstärken  $S_i$  der zugrundeliegenden Kopplungsmatrix  $\mathbf{S}$ , der  
 10 Mittelwert  $\mu_\varepsilon$  des externen Einflusses  $\varepsilon$  und die Kovarianz  $\Sigma_\varepsilon$  von  $\varepsilon$ .

Von diesen hängen der Mittelwert  $\mu$  und die Kovarianz  $\Sigma$  ab:  
 $\mu = \mu(S, \mu_\varepsilon)$

$$15 \quad \Sigma = \Sigma(S, \Sigma_\varepsilon) \quad (4)$$

Bei dem bekannten Analyseverfahren werden nun die Modellparameter so bestimmt, dass die in (2) gegebene Wahrscheinlichkeit  $\mathbf{P} = \mathbf{P}(s_1, \dots, s_T | \mu, \Sigma)$  für das Auftreten der Messdaten ma-  
 20 ximal wird.

Dazu wird ein Methode (Optimierung) einer bekannten Maximum Likelyhood Estimation [1] angewendet.

- 25 Unter Verwendung der Zusammenhänge (4) in (2) ergibt sich ein von den Kopplungsstärken  $S_i$ , dem Mittelwert  $\mu_\varepsilon$  und der Kovarianz  $\Sigma_\varepsilon$  abhängiger Ausdruck, welcher durch die Optimierung maximiert wird.

- 30 Die Optimierung führt dann zu den gesuchten Kopplungsstärken  $S_i$  zwischen den BOLD-Signalen.

Diese wiederum ermöglichen dann die Erkennung funktioneller Zusammenhänge zwischen verschiedenen Gehirnarealen bei be-  
 35 stimmten Wahrnehmungsprozesse oder motorische Aufgaben (funktionale Konnektivität).

Aus [4] ist ein Software-Tool für ein fMRI-Analyseverfahren, eine „fmri.pro“, bekannt. Aus [5] ist ein Gerät zur Durchführung der fMRI-Technik bekannt.

5

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur Analyse und Bewertung der Wirksamkeit eines pharmazeutischen Präparats anzugeben, welches eine quantifizierte und objektivierte Bewertung der Wirksamkeit des pharmazeutischen Präparats ermöglicht.

10

Diese Aufgabe wird durch das Verfahren und durch das Computerprogramm mit Programmcode-Mitteln sowie das Computerprogramm-Produkt zur Analyse einer Wirksamkeit eines pharmazeutischen Präparats mit den Merkmalen gemäß dem jeweiligen unabhängigen Patentanspruch gelöst.

15

Bei dem Verfahren zur Analyse einer Wirksamkeit eines pharmazeutischen Präparats auf eine Neuronenstruktur, welche Neuronenstruktur unter Verwendung von Kopplungsgrößen, die einen funktionellen Zusammenhang zwischen neuronalen Arealen der Neuronenstruktur beschreiben, beschrieben wird, wird die Neuronenstruktur einem Einfluß eines pharmazeutischen Präparats ausgesetzt.

20

Signale werden ermittelt, welche neuronale Aktivitäten in den neuronalen Arealen der unter dem Einfluß des pharmazeutischen Präparats stehenden Neuronenstruktur beschreiben.

30

Diese Signale werden unter Verwendung eines statistischen Verfahrens ausgewertet, wobei geänderte Kopplungsgrößen für die unter dem Einfluß des pharmazeutischen Präparats stehende Neuronenstruktur ermittelt werden.

35

Die geänderten Kopplungsgrößen beschreiben die Wirksamkeit des pharmazeutischen Präparats.



Dabei wird unter dem pharmazeutischen Präparat jede Art von chemischen Wirkstoff verstanden, welcher geeignet ist, die Aktivität in einer Neuronenstruktur zu beeinflussen bzw. auf die Neuronenstruktur zu wirken, beispielsweise Pharmazeutika zur Behandlung psychischer Krankheiten, wie Depressionen oder Alzheimer, oder anderer physischer Erkrankungen.

Auch wird unter Wirksamkeit nicht nur eine Wirkstärke und damit die Wirksamkeit im engeren Sinn verstanden, sondern darüber hinaus eine grundlegende Wirkweise des pharmazeutischen Präparats, wie beispielsweise ein Wirkort, komplexe Wirkzusammenhänge, insbesondere bei mehreren Wirkorten, Wirkkonzepte und Wirkstrategien, Nebenwirkungen sowie weiter beeinflusste Randstrukturen.

15

So ist beispielsweise in den geänderten Kopplungsgrößen implizit enthalten bzw. aus diesen unmittelbar oder mittelbar ablesbar:

- der Grad bzw. die Höhe des Einflusses bzw. der Wirksamkeit des pharmazeutischen Präparats,
- der Wirkort bzw. kombinierte Wirkorte innerhalb der Neuronenstruktur,
- unbeeinflusste Regionen innerhalb der Neuronenstruktur.

Anschaulich gesehen basiert die Analyse und Bewertung der Wirksamkeit eines pharmazeutischen Präparats auf einer Ermittlung und Auswertung eines Aktivitätsmusters einer Neuronenstruktur eines Probanden, beispielsweise in einem bestimmten Behandlungszustand.

30

Die Auswertung eines Aktivitätsmusters erfolgt dabei unter Verwendung eines statistischen Verfahrens, wie eines „Structural Equation Modeling“, kurz SEM, welches statistische Eigenschaften bzw. Kennzahlen, wie die Kopplungsgrößen, erzeugt. Diese kennzeichnen einen komplexen Erregungszustand der Neuronenstruktur und ermöglichen damit die Auswertung und Beurteilung der Wirksamkeit des pharmazeutischen Präparats.

35

Bei der Auswertung eines Aktivitätsmuster wird ein neuronales Modell der Neuronenstruktur erzeugt, welches sich in einer Struktur der Kopplungsgrößen widerspiegelt.

5

Als besonderes vorteilhaft erweist sich bei dem erfinderischen Analyseverfahren, dass dieses eine quantitative Bewertung der Wirksamkeit eines pharmazeutischen Präparats ermöglicht, nämlich durch die statistischen Eigenschaften bzw.

10 Kennzahlen, wie die Kopplungsgrößen.

Weiter vorteilhaft bei dem Analyseverfahren ist, dass dieses eine Identifizierung von globalen neuronalen Mechanismen, die durch das pharmazeutische Präparat beeinflusst bzw. hervorgerufen werden, ermöglicht, z.B. eine die Aktivität, die Konnektivität oder eine Modulation von Neuronenstrukturen.

15

Dieses ermöglicht weiter, die Medikamentenerprobung während den klinischen Phasen quantitativ, effizienter, systematischer und schneller durchzuführen, wodurch eine Kosteneinsparung bei der klinischen Erprobung des Medikaments und eine Verkürzung einer „Time to Market“ erreichbar ist.

20

Das erfindungsgemäße Computerprogramm mit Programmcode-Mitteln ist eingerichtet, um alle Schritte gemäß dem erfindungsgemäßen Analyseverfahren durchzuführen, wenn das Programm auf einem Computer ausgeführt wird.

Das Computerprogramm-Produkt mit auf einem maschinenlesbaren Träger gespeicherten Programmcode-Mitteln ist eingerichtet, um alle Schritte gemäß dem erfindungsgemäßen Analyseverfahren durchzuführen, wenn das Programm auf einem Computer ausgeführt wird.

30

Das Computerprogramm mit Programmcode-Mitteln, eingerichtet um alle Schritte gemäß dem erfinderischen Analyseverfahren durchzuführen, wenn das Programm auf einem Computer ausge-

35

führt wird, sowie das Computerprogramm-Produkt mit auf einem maschinenlesbaren Träger gespeicherten Programmcode-Mitteln, eingerichtet um alle Schritte gemäß dem erfinderischen Analyseverfahren durchzuführen, wenn das Programm auf einem Computer ausgeführt wird, sind insbesondere geeignet zur Durchführung des erfindungsgemäßen Analyseverfahrens oder einer seiner nachfolgend erläuterten Weiterbildungen.

Bevorzugte Weiterbildungen der Erfindung ergeben sich aus den abhängigen Ansprüchen.

Die im weiteren beschriebenen Weiterbildungen beziehen sich sowohl auf das Verfahren als auch auf das Computerprogramm mit Programmcode-Mitteln sowie das Computerprogramm-Produkt.

Die Erfindung und die im weiteren beschriebenen Weiterbildungen können sowohl in Software als auch in Hardware, beispielsweise unter Verwendung einer speziellen elektrischen Schaltung, realisiert werden:

Ferner ist eine Realisierung der Erfindung oder einer im weiteren beschriebenen Weiterbildung möglich durch ein computerlesbares Speichermedium, auf welchem das Computerprogramm mit Programmcode-Mitteln gespeichert ist, welches die Erfindung oder Weiterbildung ausführt.

Auch kann die Erfindung oder jede im weiteren beschriebene Weiterbildung durch ein Computerprogrammerzeugnis realisiert sein, welches ein Speichermedium aufweist, auf welchem das Computerprogramm mit Programmcode-Mitteln gespeichert ist, welches die Erfindung oder Weiterbildung ausführt.

Bei einer Weiterbildung werden die Signale unter Verwendung eines Verfahrens auf Basis einer „Structural Equation Modeling“ (SEM) ausgewertet, wobei die geänderten Kopplungsgrößen bestimmt werden. Ein SEN aus [6] bekannt.

Ferner können die Signale, welche analoge oder digitale Signale sein können, durch Messung ermittelt werden, beispielsweise durch Messung von BOLD-Signalen, oder aber auch eingelesen werden aus einem Speicher bzw. von einem Speichermedium oder aus einem D/A-Wandler.

In einer Ausgestaltung sind die neuronalen Areale Gehirnareale eines Probanden.

10 Auch kann die Erfindung oder ihre Weiterbildungen eingesetzt werden im Rahmen bzw. zusammen mit einer fMRI-Technik. In diesem Fall werden bei der fMRI BOLD-Signale eines Probanden gemessen. Diese werden dann unter Verwendung des statistischen Verfahrens ausgewertet.

15 Auch werden das erfinderische Verfahren oder daraus hervorgehende Vorgehensweise bei Wirksamkeitsstudien, insbesondere Langzeitstudien, von Medikamenten mehrmals durchgeführt. Dies geschieht meist in länger laufenden Testreihen.

20 Testreihen im allgemeinen oder Wirksamkeitsstudien im allgemeinen zur Untersuchung von pharmazeutischen Präparaten sind üblich und allgemein bekannt.

Bei einer ersten Art von Testreihe werden die erfinderische Vorgehensweise oder daraus hervorgegangenen Vorgehensweisen jeweils mit unterschiedlichen pharmazeutischen Präparaten, welche zur Behandlung einer bestimmten Krankheit geeignet sind, durchgeführt. Damit ist es möglich, unterschiedliche pharmazeutische Präparate hinsichtlich ihrer Behandlungswirkung quantitativ miteinander zu vergleichen und/oder gegeneinander zu testen. Dieses erfolgt in diesem Fall durch Vergleich der ermittelten Kopplungsgrößen der einzelnen Tests.

35 Die miteinander verglichenen oder gegeneinander getesteten Präparate können dabei völlig unterschiedliche Präparate sein oder sich auch nur in ihrer stofflichen Zusammensetzung un-

terscheiden, beispielsweise derart, dass Wirkstoffanteile an einem Präparat erhöht oder vermindert werden.

5 Auch ist es möglich, dass mindestens eines der unterschiedlichen Präparate ein Placebo ist.

Bei einer anderen, zweiten Art von Testreihe werden die erfinderische Vorgehensweise oder daraus hervorgegangen Vorgehensweisen ebenfalls mehrmals durchgeführt, wobei die Neuro-  
10 nenstruktur bei den mehreren Durchführungen jeweils unter dem Einfluß desselben pharmazeutischen Präparats steht. In diesem Fall unterscheiden sich die mehreren Durchführungen jeweils in einer Dauer des Einflusses des pharmazeutischen Präparats auf die Neuronenstruktur.

15 Dadurch läßt sich die zeitliche Wirkung eines pharmazeutischen Präparats verfolgen. Auch in diesem Fall werden wieder die Kopplungsgrößen, ermittelt aus den Messungen bzw. Signalen der jeweiligen Zeitpunkte, miteinander verglichen.

20 Ferner ist die erfinderische Vorgehensweise auch geeignet, um völlig unterschiedliche, d.h. für unterschiedliche Behandlungszwecke entwickelte, pharmazeutische Präparate miteinander zu vergleichen. Dadurch können beispielsweise gleiche  
25 oder ähnliche Wirkkonzepte bei an sich völlig unterschiedlichen Präparaten identifiziert werden. So können beispielsweise gleiche oder ähnliche Aktivitätsmuster, welche sich in entsprechenden Kopplungsgrößen widerspiegeln, auf gleiche oder ähnliche Wirkkonzepten hindeuten.

30 Zu Erhöhung einer Sicherheit von Analysenergebnissen ist es zweckmäßig, als Signale statistisch gemittelte Signale, gewonnen aus Signalen meist von mehreren verschiedenen Probanden, zu verwenden.

35 Ein Ausführungsbeispiel der Erfindung ist in Figuren dargestellt und wird im weiteren erläutert.

Es zeigen

- 5      Figur 1      Gerät zur Durchführung einer fMRI gemäß einem Ausführungsbeispiel,
- Figur 2      Skizze mit Verfahrensschritte bei einer Analyse von BOLD-Signalen gemäß einem Ausführungsbeispiel
- 10     Figur 3      Skizze gemäß einem Ausführungsbeispiel, welche eine Vorgehensweise bei der Ermittlung einer Wirksamkeit eines pharmazeutischen Präparats unter Verwendung einer fMRI beschreibt.

15

**Ausführungsbeispiel: Bewertung einer Wirksamkeit eines pharmazeutischen Präparats unter Verwendung einer funktionellen Kernspintomographie (fMRI)**

- 20     Fig.3 zeigt schematisch die Vorgehensweise bzw. das konzeptionelle Zusammenwirken verschiedener funktionaler Komponenten bei der Ermittlung und Bewertung einer Wirksamkeit eines pharmazeutischen Präparats unter Verwendung einer funktionellen Kernspintomographie bzw. Magnetresonanztomographie (kurz: fMRI).

- Fig.3 zeigt ein Gerät 310 zur Durchführung einer funktionellen Kernspintomographie bzw. Magnetresonanztomographie (kurz: fMRI), einen funktionellen Kernspintomograph bzw. Magnetresonanztomograph 310 (vgl. Fig.1, 100).
- 30

- Mittels des Kernspintomographen 310 werden neuronale Aktivitäten 321 in Arealen 322 eines Gehirns 323 einer Person bzw. eines Patienten gemessen 311 und analysiert 312. Üblicherweise wird dann daraus eine medizinische Diagnose abgeleitet.
- 35

In diesem Fall aber werden, wie nachfolgend beschrieben, Analyseergebnisse 340 der fMRI zur Bewertung der Wirksamkeit eines neu entwickelten Pharmazeutikums oder neuen Medikaments verwendet 350.

5

Bei dem in diesem Fall zu bewertenden Medikament handelt es sich um ein neu entwickeltes Pharmazeutikum 331 zur Behandlung von Alzheimer.

- 10 Die Bewertung des Pharmazeutikums 331 erfolgt im Rahmen einer klinischen Studie 330. Eine solche Studie bei einem Zulassungsverfahren für ein neues Medikament sowie eine prinzipielle Vorgehensweise bei einer solchen Studie, insbesondere der Umgang mit Probanden sowie die Verabreichung von Testpräparaten, ist aus [7] bekannt.
- 15

Die vorliegende Studie umfasst zwei Stufen:

- In Stufe 1 werden zwei Personengruppen, nämlich ausgewählte Alzheimer-Patienten und gesunde Probanden, gegeneinander getestet, wobei weder den Alzheimer-Patienten noch den gesunden Probanden das neue Pharmazeutikum verabreicht wird.
- 20

- Getestet bedeutet dabei, dass alle Studienteilnehmer jeweils einer fMRI unterzogen werden. Die fMRI-Messungen beider Gruppen werden wie nachfolgend beschrieben ausgewertet, wobei unter anderem sogenannte Kopplungsgrößen ermittelt werden.
- 25

- Anhand der Ergebnisse, insbesondere dieser Kopplungsgrößen, werden strukturelle und/oder funktionelle Unterschiede in Gehirnen der Alzheimer-Patienten gegenüber denjenigen von den gesunden Probanden bestimmt.
- 30

- Stufe 2 der Studie wird nur mehr mit den Alzheimer-Patienten durchgeführt. Diesen werden Präparate verabreicht 330, wobei ein Teil der Präparate das neue Pharmazeutikum 331, der andere Teil aber ein Placebo 332 sind.
- 35

Nach Verabreichung der Präparate 330 werden weitere fMRI-Messungen an den Alzheimer-Patienten durchgeführt 311, wobei diesmal diejenigen Alzheimer-Patienten, denen das neue Pharmazeutikum verabreicht wurde, gegen die Placebo-Empfänger getestet werden.

Diese weiteren fMRI-Messungen werden in gleicher Weise wie in Stufe 1 ausgewertet, wobei ebenfalls wieder die Kopplungsgrößen ermittelt werden.

Anhand dieser Ergebnisse werden nun Änderungen in den Gehirnen der mit dem Pharmazeutikum behandelten Alzheimer-Patienten gegenüber denjenigen der Placebo-Empfänger bestimmt.

Die Höhe und Art der Änderungen, d.h. die Höhe und Art der Änderungen der Werte der Kopplungsgrößen, geben dabei einen quantifizierbaren Effekt bzw. die Wirksamkeit des getesteten Pharmazeutikums an.

So weisen beispielsweise starke Änderungen in den Kopplungsgrößen auf eine hohe Wirksamkeit des Testpräparates hin. Da Kopplungsgrößen unmittelbar mit lokalen Gehirnarealen verbunden sind, können auch Aussagen über spezifische Wirkorte im Gehirn getroffen werden. Positive, weil heilende Effekte spiegeln sich in Änderungen von Kopplungsgrößen in Richtung auf diejenigen Kopplungsgrößen von gesunden Probanden wider.

Anzumerken ist, dass bei den durchgeführten fMRI-Messungen die Testpersonen ausgewählte, komplexe Wahrnehmungsaufgaben und/oder motorische Aufgaben durchzuführen haben.

Fig.1 zeigt das Gerät 100 zur Durchführung einer funktionellen Kernspintomographie bzw. Magnetresonanztomographie (kurz: fMRI), einen funktionellen Kernspintomograph bzw. Magnetresonanztomograph 100 (Fig.3, 310).



Aus [3] sind Grundlagen der fMRI-Technologie, welche eine Weiterentwicklung der bekannten Magnetresonanztomographie ist, bekannt.

5

Der Kernspintomograph 100 weist eine geschlossenen Röhre 110 auf, welche derart in einen Magneten 120 eingelagert ist, dass dieser ein starkes Magnetfeld in der Röhre 110 erzeugt.

- 10    Ferner weist der Kernspintomograph 100 einen in die Röhre 110 einfahrbaren Patiententisch 130, auf welchem ein Patient bei einer Untersuchung gelagert wird.

- 15    Darüber hinaus weist der Kernspintomograph 100 eine Steuerungseinrichtung 131 auf, welche eine Kontrolle und Steuerung des Patiententisches 130 bei der Untersuchung, beispielsweise ein kontrolliertes Einfahren des Patiententisches 130 in die Röhre 120, ermöglicht.

- 20    Als weitere Komponenten weist der Kernspintomograph 100 eine Messvorrichtung 140 zur Messung von BOLD-Signalen (Blood Oxygenation Level Dependent), eine zugehörige Auswertevorrichtung 141 zur Auswertung der gemessenen BOLD-Signale, in diesem Fall ein Hochleistungscomputer, sowie eine Bedien- bzw.  
25    Interaktionsvorrichtung 142 für ein Bedienpersonal wie auch eine Anzeigevorrichtung 143 zur Anzeige eines Untersuchungsergebnisses, auf.

- 30    Die Komponenten des Kernspintomograph 100 sind funktionell miteinander verbunden, beispielsweise über Signal- oder Datenleitungen 150, über die Daten und Signale übertragbar sind.

- 35    Mit dem in Fig.1 dargestellten funktionellen Kernspintomographen 100 kann auf Grundlage der fMRI-Technik die neuronale Aktivität in Arealen des Gehirns eines Patienten gemessen, analysiert und daraus eine Diagnose abgeleitet werden.

Gemessen wird dazu mittels der Messvorrichtung 140 das BOLD-Signal (Blood Oxygenation Level Dependent) in einzelnen, ausgewählten Arealen des Gehirns des Patienten, welches im Zusammenhang mit der neuronalen Aktivität in dem jeweiligen Areal steht.

Das Ergebnis solcher fMRI-Messungen zeigt den Verlauf der Aktivität der einzelnen Areale über einen gewissen Zeitraum, beispielsweise während kognitiver Abläufe als Resultat bestimmter Wahrnehmungsprozesse oder motorischer Aufgaben, welche vom Patienten während einer Untersuchung durchzuführen sind.

Unregelmäßigkeiten, wie funktionelle Störungen, im Gehirn des Patienten sind somit implizit in den gemessenen fMRI-Signalen enthalten.

Unter Verwendung der Auswertevorrichtung 141, welche ein neues Analyseverfahren zur Verfügung stellt bzw. durchführt, werden die fMRI-Messungen, d.h. die in einzelnen Arealen des Gehirns gemessenen BOLD-Signale, analysiert.

Dieses neue Analyseverfahren stellt dabei eine verbesserte Weiterentwicklung des bekannten und im obigen beschriebenen Analyseverfahrens auf Basis einer „Structural Equation Modeling“ [6] dar.

Bei dem neuen Analyseverfahren wird die Gehirnaktivität in Form von entsprechenden Aktivierungsmustern in den untersuchten Arealen im Gehirn und/oder Zusammenhänge zwischen Aktivierungsmustern in den untersuchten Arealen ermittelt und daraus unmittelbar Rückschlüsse auf „normale“ Aktivitätsmuster bzw. Erregungszustände im Gehirn sowie auf funktionelle Störungen im Gehirn und deren Ursachen gewonnen.

Dem von der Auswertevorrichtung 140 zur Verfügung gestellten neuen Analyseverfahren liegt ein erweitertes und flexibleres Modell des Gehirns, der Neuronenstrukturen im Gehirn und deren Verhalten, insbesondere deren Zusammenwirken, zugrunde  
5 (Fig.3, 340), auf dessen Basis das gemessene BOLD-Signal analysiert und ausgewertet wird.

Grundlagen des neuen Analyseverfahrens sowie das Modell werden nachfolgend erläutert.

10

Die Ergebnisse bzw. die Rückschlüsse einer Untersuchung werden auf der Anzeigevorrichtung 143 dargestellt und können mittels der Bedien- und Interaktionsvorrichtung 142 in Verbindung mit der Auswertevorrichtung 141 weiterbearbeitet werden.  
15 Auch dienen sie als Grundlage für eine medizinische Diagnose wie auch für die Bewertung der Wirksamkeit eines Medikaments (vgl. Fig.3).

20 **Grundlagen des neuen Analyseverfahrens (Fig.2, Schritte 210 bis 250)**

Es wird darauf hingewiesen, dass das neue Analyseverfahren eine verbesserte Weiterentwicklung des alten, im Obigen beschriebenen Analyseverfahrens ist. Damit gilt im folgenden,  
25 dass - soweit nichts anderes gesagt - altes und neues Analyseverfahren für diese Teile übereinstimmen. Werden übereinstimmende Teile explizit erwähnt, weisen sie obige vormals verwendete Kennzeichnung auf.

30

Unter Verwendung des neuen Analyseverfahrens 200 werden die fMRI-Messungen (210), d.h. die BOLD-Signale in untersuchten Gehirnbereichen eines Patienten, analysiert (210 bis 250) und/oder mit Referenz-fMRI-Messungen verglichen. Dadurch werden  
35 unmittelbar Rückschlüsse auf „normale“ Aktivitätsmuster bzw. Erregungszustände im Gehirn sowie auf funktionelle Störungen im untersuchten Gehirn und deren Ursachen gewonnen.

Dem neuen Analyseverfahren 200, das statistische Kenngrößen, wie statistische Korrelationen zwischen fMRI-Messungen in verschiedenen Gehirnnarealen, generiert, liegt ein erweitertes und flexibleres mathematisches Modell des Gehirns (vgl. Fig.3, 340) auf Basis des bekannten mathematischen Modells nach (3) zugrunde (220).

Bei diesem erweiterten Modell (220) des neuen Analyseverfahrens ist die Kopplungsmatrix  $S$  an allen (Matrix-)Stellen mit veränderbaren Kopplungsstärken  $S_i$  besetzt.

Bei dem neuen Analyseverfahren 200 werden diesmal alle - weil auch veränderbar - Kopplungsstärken  $S_i$  so bestimmt, dass statistische Kenngrößen, welche aus den fMRI-Messungen ermittelt werden, am besten erklärt werden können (210 bis 250).

Ein Datenpunkt  $s=s_t$  stellt die Gesamtheit aller BOLD-Signale  $s_1, \dots, s_N$  der einzelnen  $n$  untersuchten Areale zu einem Zeitpunkt  $t$  (oder über ein Zeitintervall  $t$  gemittelt) dar ( $t=[1;T]$ ).

Die fMRI-Messung umfasst eine Vielzahl solcher Datenpunkte  $s_1, s_2, \dots, s_T$  für unterschiedliche Wahrnehmungsprozesse und/oder motorische Aufgaben, für welche die entsprechenden BOLD-Signale gemessen wurden.

Im Gegensatz zu dem alten bekannten Analyseverfahren, bei welchem für die statistische Verteilung der Datenpunkte eine multivariante Normalverteilung angenommen wurde, wird bei dem neuen Analyseverfahren 200 für die statistische Verteilung eine gewichtete Summe von Normalverteilungen angenommen (220).

$$P(s | C_1, \dots, C_L, \mu_1, \dots, \mu_L, \Sigma_1, \dots, \Sigma_L) = \frac{1}{\sum_{l=1}^L C_l} \cdot \sum_{l=1}^L \left\{ \frac{C_l}{\sqrt{2\pi}^N \cdot |\Sigma_l|} \cdot e^{-\frac{1}{2}(s-\mu_l)\Sigma_l^{-1}(s-\mu_l)} \right\} \quad (5)$$

In diesem Fall hängen die gewählte statistische Verteilung und damit auch die Entsprechung der Wahrscheinlichkeiten  $P=P(s | C_1, \dots, C_L, \mu_1, \dots, \mu_L, \Sigma_1, \dots, \Sigma_L)$  (230) (vgl. (2)) für das Auftreten der gemessenen Datenpunkte  $s_1, s_2, \dots, s_T$  von mehr bzw. anderen Parametern ab als dem Mittelwert  $\mu$  und der Kovarianz  $\Sigma$  des alten bekannten Analyseverfahrens.

Bei dem neuen Analyseverfahren 200 werden nun bestimmte statistische Größen, die sich für die gewählte statistische Verteilung berechnen lassen, zu den Modellparametern, d.h. den Kopplungsstärken  $S_i$ , dem Mittelwert  $\mu_\varepsilon$  des externen Einflusses  $\varepsilon$  und die Kovarianz  $\Sigma_\varepsilon$  von  $\varepsilon$ , in Beziehung gesetzt.

Dazu gehören unter anderem die Mittelwerte  $\mu_1, \dots, \mu_L$ , die Kovarianzen  $\Sigma_1, \dots, \Sigma_L$  sowie alle Momente und Kummulanten der gewählten Verteilung höheren Ordnung.

Daraus ergibt sich eine implizite Beziehung zwischen den Parametern der statistischen Verteilung und den zu bestimmenden Modellparametern, in diesem Fall unter Berücksichtigung der Verteilung (5) und dem erweiterten Modell auf Basis des Modells nach (3).

$$\mu = \mu(C_1, C_L, \mu_1, \dots, \mu_L, \Sigma_1, \dots, \Sigma_L)$$

$$\Sigma = \Sigma(C_1, \dots, C_L, \mu_1, \dots, \mu_L, \Sigma_1, \dots, \Sigma_L)$$

$$\vdots$$

$$\mu = \mu(S, \mu_\varepsilon, \mu)$$

$$\Sigma = \Sigma(S, \Sigma_\varepsilon, \Sigma)$$

(6)

Nun werden entsprechend dem alten bekannten Analyseverfahren in analoger Weise bei dem neuen Analyseverfahren 200 die optimalen Modellparameter unter Anwendung der Maximum Likelihood Estimation [1] durch Optimierung bzw. Maximierung der Wahrscheinlichkeiten (5) bestimmt (240).

Grundlagen der Maximum Likelihood Estimation sind in [1] beschrieben.

10

Die für den Optimierungsprozess zu berücksichtigenden Parameter sind die Parameter der gewählten statistischen Verteilung höherer Ordnung, in diesem Fall der gewichteten Summe der Normalverteilungen, die gesuchten Modellparameter und die statistischen Größen, in diesem Fall der Mittelwert  $\mu$  und die Kovarianz  $\Sigma$  aus (6), über welche die Beziehungen zwischen den Modellparametern und der statistischen Verteilung (5) hergestellt wurden.

15

20 Diese Beziehungen aus (6) sind als Nebenbedingungen bei der Optimierung zu berücksichtigen.

Die Optimierung führt dann zu den gesuchten Kopplungsstärken  $S_i$ , welche Abhängigkeiten zwischen den BOLD-Signalen beschreiben (250) und Grundlage der weiteren Auswertung, wie in diesem Fall der Bewertung der Wirksamkeit eines Medikaments, sind (250).

Im Rahmen dieses Dokuments sind folgende Veröffentlichungen zitiert:

- 5 [1] T.W. Anderson, An Introduction to Multivariable Statistical Analysis, Kapitel 3, John Wiley & Sons, Inc., New York, London, Sydney, 1994
- 10 [2] Samuel Kotz, Norman L. Johnson (Editors-In-Chief), Cornish-Fisher and Edgeworth Expansions, Kap.4, Seiten 188-192, Encyclopedia of Statistical Sciences, Volume 2, John Wiley & Sons, 1982
- 15 [3] A. W. Toga and J. C. Mazziotta (Hrsg), „Brain Mapping: The Methods“, Kap 9: M. S. Cohen: „Rapid MRI and Functional Applications“, Academic Press 1996
- 20 [4] Beschreibung für eine Software „fmri.pro“ zur quantitativen fMRI-Analyse, erhältlich am 07.09.2001, unter <http://www.med.uni-muenchen.de/radin/html/arbeitsgruppen/fmri/ccfmri.html>
- 25 [5] Beschreibung fMRI - Gerät, erhältlich am 07.09.2001, unter <http://www.unipublic.unizh.ch/campus/uni-news/2001/0147/fmri.html>
- [6] A.R. McIntosh et al., Structural Equation Modeling and Its Application to Network Analysis in Functional Brain Imaging, Human Brain Mapping, 2:2-22, 1994.
- 30 [7] Arzneimittelforschung und -entwicklung, erhältlich am 06.08.2002, <http://www.mww.de/pharmakologie/pharmaforschung/index.html>

## Patentansprüche

1. Verfahren zur Analyse einer Wirksamkeit eines pharmazeuti-  
schen Präparats auf eine Neuronenstruktur, welche unter Ver-  
wendung von Kopplungsgrößen, die einen funktionellen Zusam-  
menhang zwischen neuronalen Arealen der Neuronenstruktur be-  
schreiben, beschrieben wird, bei dem
  - die Neuronenstruktur einem Einfluß eines pharmazeutischen  
Präparats ausgesetzt wird,
  - 10 - Signale ermittelt werden, welche neuronale Aktivitäten in  
den neuronalen Arealen der unter dem Einfluß des pharma-  
zeutischen Präparats stehenden Neuronenstruktur beschrei-  
ben,
  - die Signale unter Verwendung eines statistischen Verfah-  
15 rens ausgewertet werden, wobei geänderte Kopplungsgrößen  
für die unter dem Einfluß des pharmazeutischen Präparats  
stehende Neuronenstruktur ermittelt werden und
  - die geänderten Kopplungsgrößen die Wirksamkeit des pharma-  
zeutischen Präparats beschreiben.
- 20 2. Verfahren nach Anspruch 1,  
bei dem die Signale unter Verwendung eines Verfahrens einer  
„Structural Equation Modeling“ (SEM) ausgewertet werden, wo-  
bei die geänderten Kopplungsgrößen bestimmt werden.
3. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche,  
bei dem die Signale durch Messung ermittelt werden.
4. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche,  
30 bei dem die Signale BOLD-Signale sind.
5. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche,  
bei dem die neuronalen Areale Gehirnareale eines Probanden  
sind.



6. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche,  
eingesetzt im Rahmen einer fMRI-Technik, bei welcher BOLD-  
Signale bei einem Probanden gemessen werden, welche als die  
Signale unter Verwendung des statistischen Verfahrens ausge-  
wertet werden.

7. Verfahren nach einem der vorangegangenen Ansprüche,  
mehrmals durchgeführt mit unterschiedlichen pharmazeutischen  
Präparaten.

8. Verfahren nach Anspruch 7,  
bei dem sich die unterschiedlichen Präparate jeweils in ihrer  
stofflichen Zusammensetzung unterscheiden und/oder mindestens  
eines der unterschiedlichen Präparate ein Placebo ist.

9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6,  
mehrmals durchgeführt, wobei die Neuronenstruktur bei den  
mehreren Durchführungen jeweils unter dem Einfluß desselben  
pharmazeutischen Präparats steht und sich die mehreren Durch-  
führungen jeweils in einer Dauer des Einflusses des pharma-  
zeutischen Präparats auf die Neuronenstruktur unterscheiden.

10. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche,  
bei dem die Signale statistisch gemittelte Signale sind.

11. Computerprogramm-Erzeugnis, das ein computerlesbares  
Speichermedium umfasst, auf dem ein Programm gespeichert ist,  
das es einem Computer ermöglicht, nachdem es in einen Spei-  
cher des Computers geladen worden ist, folgende Schritte  
durchzuführen zur Analyse einer Wirksamkeit eines pharmazeu-  
tischen Präparats auf eine Neuronenstruktur, welche unter  
Verwendung von Kopplungsgrößen, die einen funktionellen Zu-  
sammenhang zwischen neuronalen Arealen der Neuronenstruktur  
beschreiben, beschrieben wird,

- die Neuronenstruktur wird einem Einfluß eines pharmazeuti-  
schen Präparats ausgesetzt,

- Signale werden ermittelt, welche neuronale Aktivitäten in den neuronalen Arealen der unter dem Einfluß des pharmazeutischen Präparats stehenden Neuronenstruktur beschreiben,
  - 5 - die Signale werden unter Verwendung eines statistischen Verfahrens ausgewertet, wobei geänderte Kopplungsgrößen für die unter dem Einfluß des pharmazeutischen Präparats stehende Neuronenstruktur ermittelt werden und
  - die geänderten Kopplungsgrößen beschreiben die Wirksamkeit  
10 des pharmazeutischen Präparats.
12. Computerlesbares Speichermedium, auf dem ein Programm gespeichert ist, das es einem Computer ermöglicht, nachdem es in einen Speicher des Computers geladen worden ist, folgende
- 15 Schritte durchzuführen zur Analyse einer Wirksamkeit eines pharmazeutischen Präparats auf eine Neuronenstruktur, welche unter Verwendung von Kopplungsgrößen, die einen funktionellen Zusammenhang zwischen neuronalen Arealen der Neuronenstruktur beschreiben, beschrieben wird,
- 20 - die Neuronenstruktur wird einem Einfluß eines pharmazeutischen Präparats ausgesetzt,
- Signale werden ermittelt, welche neuronale Aktivitäten in den neuronalen Arealen der unter dem Einfluß des pharmazeutischen Präparats stehenden Neuronenstruktur beschreiben,
- die Signale werden unter Verwendung eines statistischen Verfahrens ausgewertet, wobei geänderte Kopplungsgrößen für die unter dem Einfluß des pharmazeutischen Präparats stehende Neuronenstruktur ermittelt werden und
- 30 - die geänderten Kopplungsgrößen beschreiben die Wirksamkeit des pharmazeutischen Präparats.

13. Computerprogramm mit Programmcode-Mitteln, um alle Schritte gemäß Anspruch 1 durchzuführen, wenn das Programm
- 35 auf einem Computer ausgeführt wird.

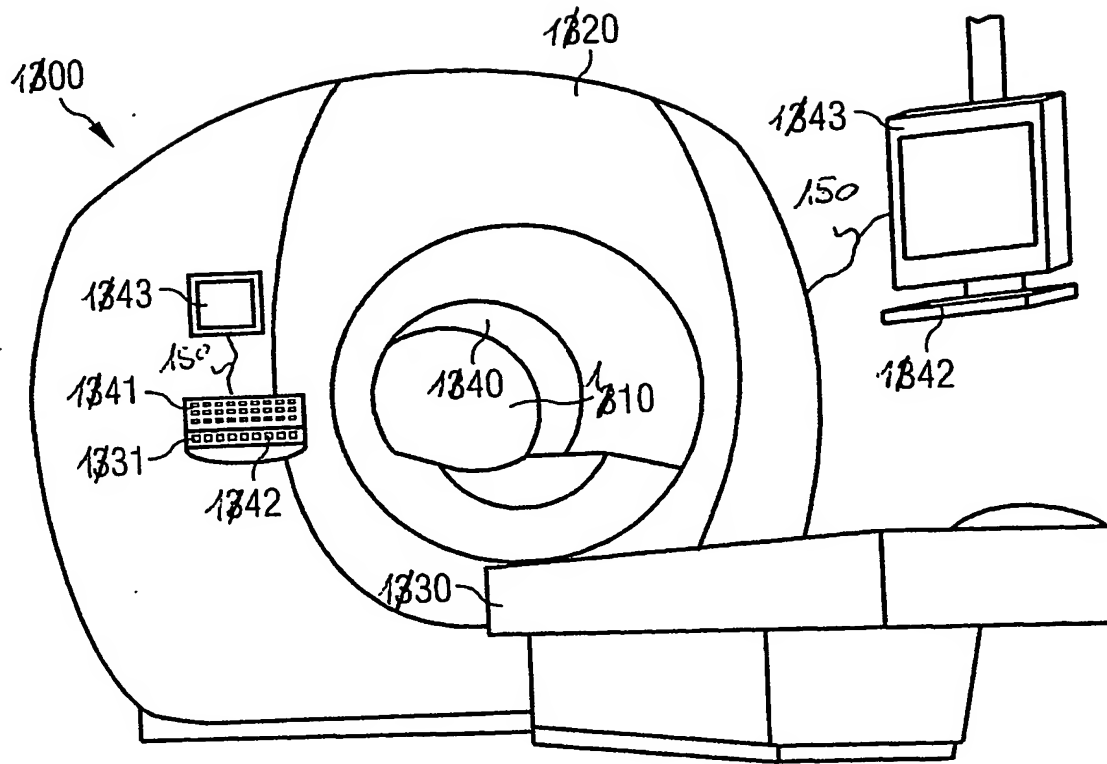
14. Computerprogramm mit Programmcode-Mitteln gemäß Anspruch 13, die auf einem computerlesbaren Datenträger gespeichert sind.
- 5 15. Computerprogramm-Produkt mit auf einem maschinenlesbaren Träger gespeicherten Programmcode-Mitteln, um alle Schritte gemäß Anspruch 1 durchzuführen, wenn das Programm auf einem Computer ausgeführt wird.

**Zusammenfassung****Verfahren sowie Computerprogramm mit Programmcode-Mitteln und  
Computerprogramm-Produkt zur Analyse einer Wirksamkeit eines  
5 pharmazeutischen Präparats**

Die Erfindung betrifft eine Analyse einer Wirksamkeit eines  
pharmazeutischen Präparats bzw. Medikaments auf eine Neuro-  
nenstruktur. Diese wird einem Einfluß eines pharmazeutischen  
10 Präparats ausgesetzt. Signale werden ermittelt, welche neuro-  
nale Aktivitäten in der unter dem Einfluß des pharmazeuti-  
schen Präparats stehenden Neuronenstruktur beschreiben. Die  
Signale werden statistisch ausgewertet, wobei Kennzahlen für  
die unter dem Einfluß des pharmazeutischen Präparats stehen-  
15 den Neuronenstruktur ermittelt werden. Die Kennzahlen be-  
schreiben die Wirksamkeit des pharmazeutischen Präparats.

Sign. Fig. 3

Fig. 1



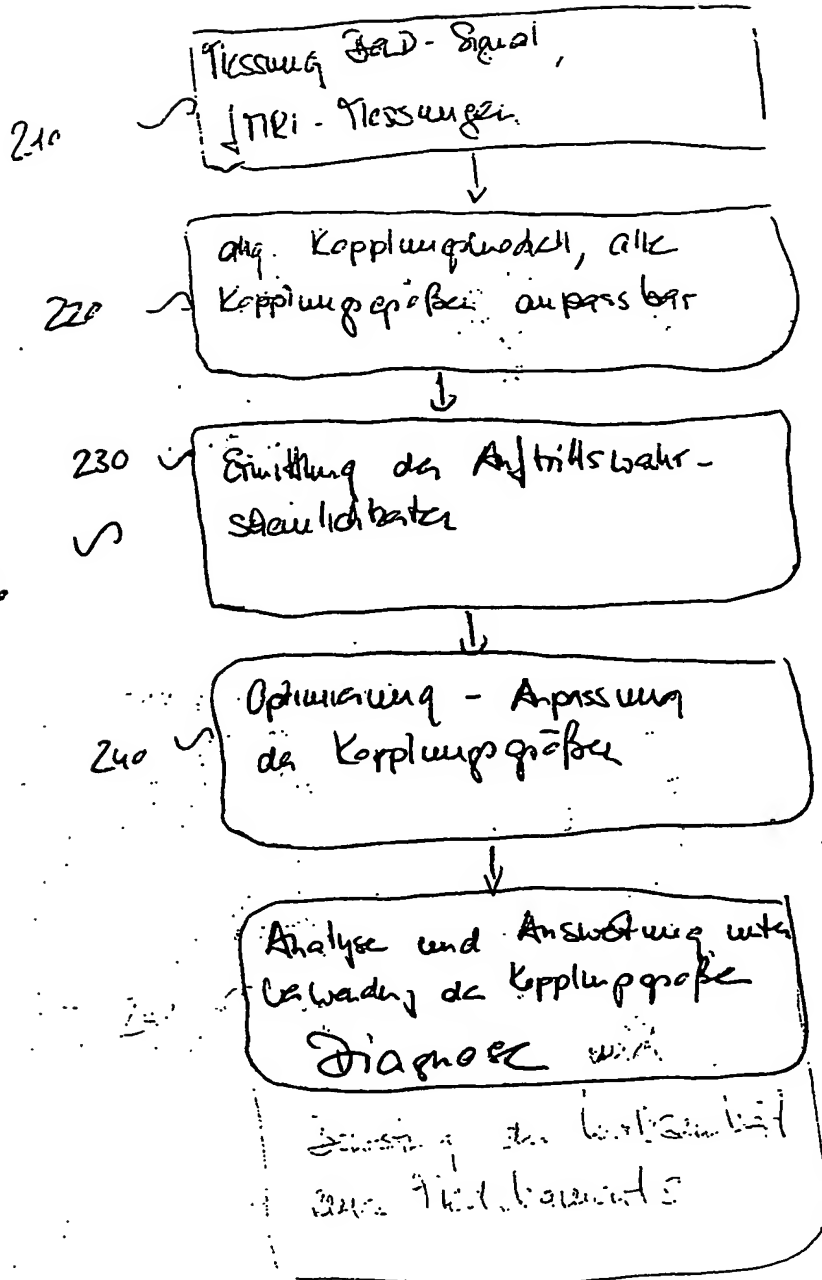
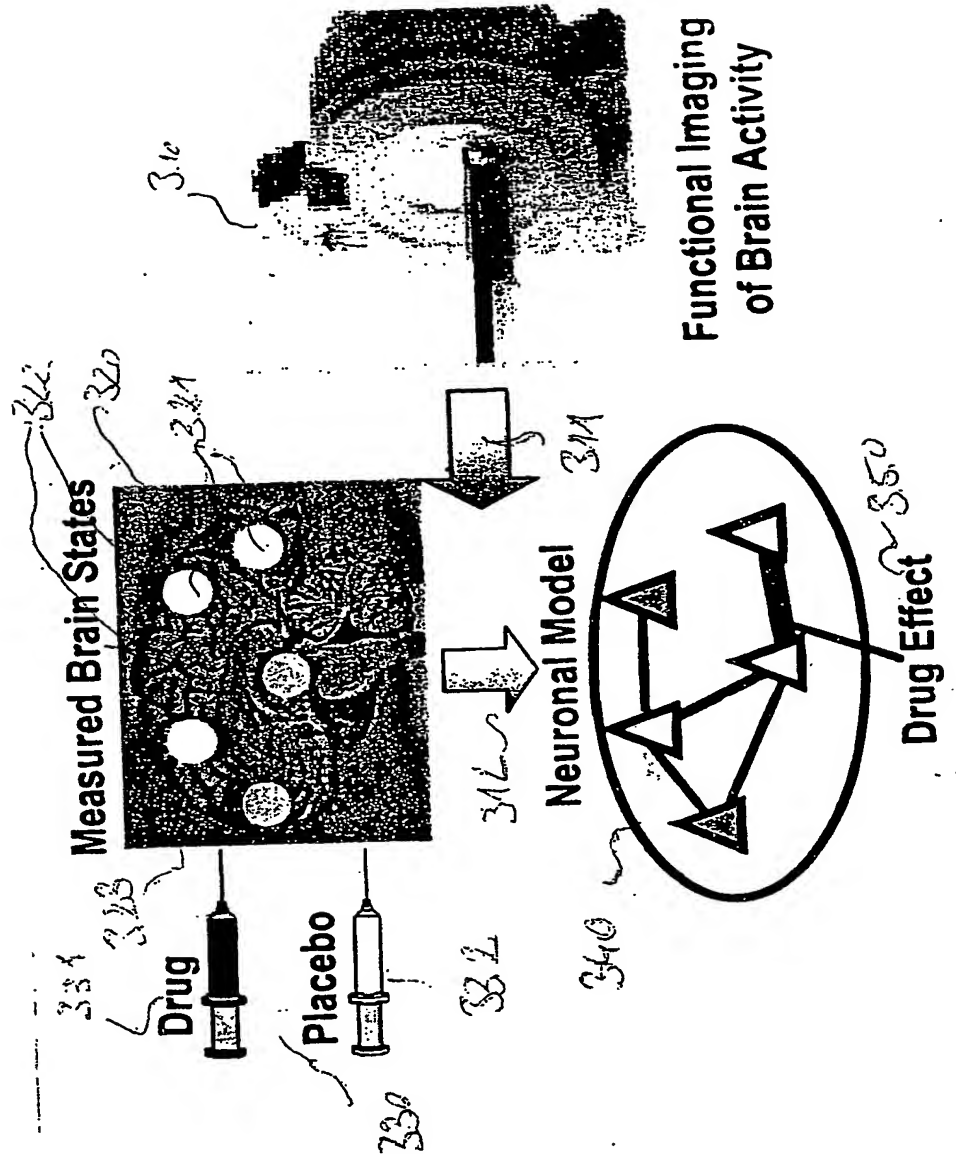


Fig. 3



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☐ **FADED TEXT OR DRAWING**

☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**